

Miositis inducida por ácido trans-retinoico

Trans retinoic acid-induced myositis

Ghelfi A, Vismara V, Buffoni M, Parody R, Más Y,
Ferreiro M, Fresco A, Street E, Rossi H

*Sanatorio Regional de la Seguridad Social "Rosendo García",
Rosario, Santa Fe, Argentina.*

albertinaghelfi@hotmail.com

Fecha recepción: 27/05/2017
Fecha aprobación: 10/07/2017



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 207-211
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Miositis,
Fármacos,
Ácido trans-retinoico,
Leucemia promielocítica.

Keywords: Myositis,
Drug induced,
Trans retinoic acid,
Promyelocytic leukemia.

Resumen

Las miopatías inducidas por fármacos son frecuentes en la práctica clínica. Es habitual observar su desarrollo en forma secundaria al consumo de medicamentos de uso cotidiano, sin embargo, el desarrollo de miositis severa por agentes como el ácido all-trans retinoico (ATRA) no es usual, reportándose casos aislados en la literatura. El ATRA es actualmente la terapia estándar para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, y es generalmente bien tolerado, siendo rara la miositis por ATRA, de

presentación aislada y sin asociación con el síndrome de Sweet. Las manifestaciones clínicas son variables, como así también el comportamiento analítico de las enzimas musculares. Resulta característica la pronta resolución de los síntomas tras la suspensión del fármaco y el uso de altas dosis de esteroides. Su reconocimiento temprano resulta esencial, ya que sólo la pronta suspensión del agente causal puede llevar a la resolución del cuadro. Reportamos un caso de miositis inducida por ATRA.

Abstract

Drug-induced myopathy is common in clinical practice. However, the development of severe myositis by agents such as all-trans retinoic acid (ATRA) is not usual, with only a few cases reported in the literature. ATRA is currently the standard therapy for the treatment of acute promyelocytic leukemia and is generally well tolerated, with exceptional development of myositis caused by ATRA, with isolated presentation and without association with Sweet's

syndrome. The clinical manifestations are variable, as well as the analytical behavior of muscle enzymes. It is characteristic the resolution of symptoms by the withdrawal of the drug and the use of high doses of steroids. Its early recognition is essential; since only the prompt withdrawal of the causal agent can lead to resolution. We report a case of myositis induced by ATRA.

Introducción

Las miopatías inducidas por fármacos (MIF) son frecuentes en la práctica clínica^(1, 2). Para su diagnóstico la historia farmacológica es esencial, ya que sólo su temprano reconocimiento seguido de la suspensión del agente causal, puede llevar a la reversión del cuadro. El desarrollo de MIF puede ser causado por una variedad de mecanismos, que incluyen: la miotoxicidad directa, la inmunomediación y hasta incluso el daño muscular indirecto desarrollado a través de elementos poco filiados⁽¹⁻³⁾.

Es frecuente observar el desarrollo de MIF por medicamentos de uso habitual: glucocorticoides, colchicina, antipalúdicos y estatinas^(1, 3). Sin embargo, el desarrollo de miopatía severa por agentes como el ácido all-trans retinoico (ATRA), no es usual^(4, 5). De hecho, la miositis inducida por ATRA, de presentación aislada y sin asociación con el síndrome de Sweet es rara^(5, 6), existiendo solo 14 casos reportados en la bibliografía⁽⁵⁻¹²⁾.

El ATRA es un metabolito natural del retinol, que ha revolucionado el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPMA). Su uso en los esquemas de inducción, consolidación y mantenimiento es generalmente bien tolerado⁽¹³⁾. Este retinoide, combinado con quimioterapia basada en antraciclinas, es actualmente la terapia estándar para el tratamiento de la LPMA⁽¹⁴⁾. El fármaco no se encuentra exento de desarrollar efectos colaterales^(5, 8, 9, 13). Entre los diversos efectos adversos descritos, los más frecuentes son a nivel cutáneo y neurológico, seguido por manifestaciones a nivel seroso, respiratorio, hematológico, renal, hepático y el temido síndrome del ácido retinoico^(5, 10, 13), resultando excepcionales los efectos adversos severos y generalizados a nivel del sistema esquelético^(4, 10).

Se describen las características clínicas, de laboratorio, imágenes y anatomopatológicas de un caso de MIF secundaria a ATRA.

Caso clínico

Paciente varón de 43 años, con diagnóstico de LPMA, recibió inducción con idarrubicina asociada a ATRA.

El 44° día post administración de ATRA desarrolló fiebre, asociada a la presencia de mialgias intensas, de inicio progresivo en horas, a nivel de ambos miembros en forma simétrica.

Examen físico: tensión arterial 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 14 rpm y temperatura corporal axilar 38,4°C. Sin particularidades al examen cutáneo, respiratorio, cardiovascular, abdominal, neurológico y músculo-esquelético.

Laboratorio: hematocrito 20,9%; hemoglobina 7 gr/dl, leucocitos 4.250/mm³ (fórmula: neutrófilos 62%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, linfocitos 25%, monocitos 13%), plaquetas 54.000/mm³, creatinina 0,9 mg/dl, urea 36 mg/dl, natremia 135 mEq/L, kalemia 3,9 mEq/L, TP 12", KPTT 40", transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 24 U/L, creatinafosfoquinasa (CPK) 387 U/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 117 U/L.

Ecografía de partes blandas con doppler: sin signos de edema ni de trombosis venosa a nivel de ambos miembros inferiores.

Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste: sin hallazgos anormales.

Se tomaron hemocultivos periféricos pareados y cultivo de partes blandas de miembro inferior, aún en ausencia de lesiones.

Inició tratamiento con meropenem-vancomicina. Tras 48 horas de antibioticoterapia el paciente persistía febril, con empeoramiento de las mialgias, y desarrollo de: flogosis, eritema, edema y lesiones petequiales indoloras en ambos miembros inferiores. No se observaron variaciones en los valores de enzimas musculares. Se procedió a la realización de resonancia nuclear magnética de miembros inferiores, que demostró la presencia de áreas focales con aumento de señal en secuencia T2 en los músculos en forma bilateral.

Se realizó biopsia de músculo. Con sospecha de miositis inducida por ATRA se decidió la suspensión del ATRA e inicio de dexametasona endovenosa a dosis de 8 mg cada 12 horas.

A las 72 horas el paciente presentó una excelente mejoría, con reversión completa del cuadro y desaparición de los registros febriles.

En el contexto de la evolución clínica favorable y sin haber obtenido rescates microbiológicos, se decidió suspender antibióticos.

La punción-aspiración de médula ósea demostró remisión completa por mielograma y citometría de flujo, con normalización citogenética.

Se otorgó el alta sanatorial con indicación de pauta decreciente de dosis de corticoides.

La biopsia muscular informó la presencia de discreto infiltrado mononuclear, asociado a cambios atróficos de las fibras musculares, compatible con miositis inespecífica.

Discusión

Las MIF suelen aparecer tras un tiempo variable de exposición al fármaco responsable⁽¹⁾. Su pronto reconocimiento y la revisión de la historia farmacológica del paciente resultan esenciales, ya que sólo el accionar temprano mediante la suspensión del agente causal puede llevar a la resolución del cuadro^(1, 2, 8).

Se ha postulado que los mecanismos implicados en la aparición de miositis por ATRA corresponderían a la hiperactivación de la proteína “forkhead” (o proteína FoxO), lo que induciría al desarrollo de eventos catabólicos a nivel las células musculares⁽⁸⁾. Otras publicaciones sugieren que podría ser resultado de una respuesta inflamatoria aberrante inducida por el retinoide⁽⁹⁾. En todo caso, la fisiopatogenia aún no se encuentra completamente dilucidada, y probablemente existan múltiples factores que intervinan en el desarrollo^(6, 10).

Con respecto del abordaje clínico, en general se sugiere sospechar MIF ante la ausencia de síntomas musculares preexistentes, un período libre de síntomas musculares entre el comienzo del tratamiento y el desarrollo de manifestaciones clínicas, la ausencia de otra causa que explique la miopatía y la resolución completa o incompleta del cuadro luego de la suspensión del fármaco⁽²⁾.

En este sentido, cabe mencionar que la atribución de un cuadro clínico determinado a una reacción adversa medicamentosa (RAM) puede apoyarse en la utilización de algoritmos como el de Naranjo y col⁽¹⁵⁾, que clasifica la sospecha atribuida al fármaco en cuatro categorías: reacción adversa probada o definida (9 puntos o más), probable (5-8 puntos), posible (1-4 puntos) o no relacionada-dudosa (0 puntos o inferior)⁽¹⁵⁾. Utilizando este algoritmo, el cuadro resulta un efecto adverso probable. En la literatura existe un solo reporte donde se menciona la utilización de este algoritmo⁽⁷⁾. Resulta importante mencionar que su aplicación ayuda a promover el ejercicio de la farmacovigilancia, mejorando la detección, evaluación, comprensión y prevención de las RAM^(7, 15).

En los casos particulares de miositis por ATRA descritos en la literatura, las manifestaciones varían desde aquéllas usuales en las MIF, debilidad, mialgias, aumento en los niveles de enzimas musculares y alteraciones electromiográficas^(8, 11), hasta manifestaciones inusuales como: fiebre de inicio y origen inexplicable, edema bilateral simétrico y *rash* petequeial^(6,9,10). Merece la pena mencionar que la erupción petequeial no purulenta e indolora presentada por nuestro paciente sólo ha sido reportada en otros dos casos^(9,10).

Es interesante destacar que en la mayoría de los reportes de casos la afección muscular típica descrita suele ser bilateral, a nivel de ambos miembros inferiores, al igual que lo observado en nuestro caso^(6,8-10); aunque también se ha descrito compromiso a nivel de músculos de miembros superiores y de la cintura pélvica^(8,10), e incluso compromiso unilateral de miembro inferior⁽⁵⁾.

Respecto a las alteraciones analíticas, la CPK puede aumentar en un porcentaje variable de pacientes que reciben ATRA y estar asociada o no con signos y síntomas musculares^(7,8). En el caso de nuestro paciente, los valores de CPK resultaron normales. Si bien la mayoría de los casos reportados cursan con

aumento de los niveles de CPK^(4,7,9,12), existen casos con valores normales de CPK⁽⁶⁻¹⁰⁾. Habría resultado interesante evaluar el comportamiento de otras enzimas musculares como aldolasa.

Los hallazgos descritos a nivel de la resonancia nuclear magnética en secuencia T2, son similares a los descritos en la literatura^(6,10).

Los hallazgos a nivel de la EMG en las MIF pueden ir desde obtención de un resultado normal⁽¹⁾, hasta la observación de un típico patrón de tipo miopático⁽⁸⁾. La decisión de no realizar el estudio en este paciente, en parte se debió a los hallazgos característicos obtenidos a nivel de la resonancia, pero fundamentalmente se consideró innecesaria dada la rápida respuesta clínica observada tras la suspensión del ATRA y la administración de corticoides sistémicos. La dosis de dexametasona indicada fue idéntica a la utilizada en otras experiencias⁽¹⁰⁾, obteniendo una respuesta clínica rápida y excelente.

Resulta importante mencionar que en la mayoría de los casos revisados, la biopsia muscular no fue realizada⁽⁸⁻¹⁰⁾. Los hallazgos anatomopatológicos observados a nivel muscular en pacientes bajo tratamiento con retinoides: ausencia de reacción inflamatoria, ligeras variaciones en el tamaño de las fibras musculares, homogeneización de los elementos citoplasmáticos y eosinofilia focal a nivel de las fibras musculares⁽⁴⁾; en este sentido, la histología observada no resulta coincidente. Sin embargo, se halló un reporte que describe como hallazgos histológicos la presencia de edema, necrosis focal de fibras musculares e infiltrado celular inflamatorio⁽⁶⁾, éste último hallazgo presenta mayor similitud con nuestro caso. Ante el pleomorfismo clínico mencionado, resulta importante destacar que el elemento común que unifica a todos los casos reportados es la pronta resolución de los síntomas tras la suspensión del ATRA y el uso de corticoides^(5,7-12).

Esta miositis, sin la instauración de un adecuado tratamiento, puede presentar una evolución potencialmente fatal⁽⁹⁾, por lo que resulta imperativa la exclusión de otras causas de miopatía, haciendo especial hincapié en descartar adecuadamente la etiología infecciosa^(5,6,9). La administración de altas dosis de esteroides y la suspensión del ATRA resultarán cruciales para lograr la reversión de esta miositis^(5,6,9,10). A modo de conclusión, si bien la miositis inducida por ATRA resulta un evento con baja frecuencia de observación en la práctica habitual, deseamos re-

marcar la importancia del conocimiento de los efectos tóxico del ácido all-trans retinoico a nivel del músculo esquelético, ya que la rápida evaluación del cuadro, seguido de una pronta conducta terapéutica, pueden evitar daños permanentes a nivel muscular⁽⁸⁾.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Olive A. Miopatías farmacógenas. *Reumatol Clin.* 2010; 6(S2):25-27.
2. Le Quintrec JS, Le Quintrec JL. Drug-induced myopathies. *Baillière's Clinical Rheum.* 1991; 5(1):21-38.
3. Holder K. Myalgias and Myopathies: Drug-Induced Myalgias and Myopathies. *FP Essent.* 2016; 440:23-27.
4. Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillière's Clinical Rheum.* 1991; 5(1):77-97.
5. Oliveira A, Domingo-Domenech E, Arnan M, Gallardo D, Puig I, González-Barca E. All-trans retinoic acid-induced myositis in a case of acute promyelocytic leukaemia. *Int Jnl Lab Hem.* 2008; 30:254-255.
6. Yu W, Burns C. All-Trans Retinoic Acid-Induced Focal Myositis, Synovitis, and Mononeuritis. *JCR-J Clin Rheumatol.* 2009; 15(7), 358-360.
7. Mayorga Bajo I, Matilla Fernández B, Guindel Jiménez MC, Martín Sanz A, Ortega Valín L, del Pozo Ruiz J. Miositis inducida por ácido trans-retinoico. En: 59º Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2014. España: 2014. p. 1-8.
8. Farah S, Farah S. Isotretinoin-induced acute severe myopathy involving pelvic girdle muscles: A case report. *Indian J Pharmacol.* 2016; 48(5):601-603.

9. Chan K, Yuen S, Joshua D. A case of all-trans retinoic acid-induced myositis in the treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol.* 2005; 27(6):399-401.
10. Van Der Vliet H, Roberson A, Hogan M y col. All-trans-retinoic acid-induced myositis: a description of two patients. *Am J Hematol.* 2000; 63(2):94-8.
11. Kannan K, Khan H, Jain R, Hussein S, Dennison D. All-trans retinoic acid-induced myositis. *Brit J Haematol.* 2005; 131:560.
12. Fabbiano F, Magrin S, Cangialosi C, Felice R, Mirto S Pitrolo F. All-trans retinoic acid induced cardiac and skeletal myositis in induction therapy of acute promyelocytic leukaemia. *Brit J Haematol.* 2005; 129: 445-445.
13. Plasencia Ternblóm A, Espinosa Martínez E, Hernández Padrón C y col. Complicaciones del tratamiento con ácido transretinoico en la leucemia promielocítica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2002; 18(2).
14. Sociedad Argentina de Hematología. Guía de diagnóstico y tratamiento edición 2015. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2015.
15. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2015.